

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-40888

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 2 月 15 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/00	V	7329-4C	
	9/06	E	7329-4C	
	47/30	E	7433-4C	

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平4-201565	(71) 出願人	392023511 株式会社ティ・ティ・エス技術研究所 東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 7 月 28 日	(72) 発明者	森本 雅憲 埼玉県坂戸市西坂戸 4 丁目 7 番地 22 号
		(72) 発明者	杉林 堅次 埼玉県坂戸市西坂戸 4 丁目 9 番地 22 号
		(72) 発明者	関 俊暢 埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢 1204 番地 1
		(74) 代理人	弁理士 江崎 光史 (外 3 名)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【構成】 塩基性薬物と塩基性高分子物質とを含む、塩基性薬物の経皮吸収製剤、および、酸性薬物と酸性高分子物質とを含む、酸性薬物の経皮吸収製剤。

【効果】 塩基性薬物および酸性薬物のそれぞれについて、薬物の皮膚透過性が高められる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩基性薬物と塩基性高分子物質とを含む、塩基性薬物の経皮吸収製剤。

【請求項2】 酸性薬物と酸性高分子物質とを含む、酸性薬物の経皮吸収製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、薬物の皮膚透過性が高められた経皮吸収製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚を投与経路とする薬物の投与方法は、経口投与よりも薬物の直接利用が達成される上に、消化管障害を引き起こす恐れがなく、また、注射による投与の場合のような苦痛や薬物のショックを患者に与えることがない等の、従来の経口または注射による投与では得られない幾つかの利点を持つことから、近年注目を集めるようになってきている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、皮膚は、もともと臍全体を外部の刺激から保護するための器官であるため、薬物は一般にこの皮膚から吸収され難い傾向にある。従って、薬物が皮膚から吸収され易くすること、すなわち、皮膚透過性をいかに高めるかが経皮吸収製剤を開発する際の大きい課題である。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上述の状況に鑑みて種々研究を重ねた結果、塩基性薬物の皮膚透過性は塩基性高分子物質で高められること、および酸性薬物の皮膚透過性は酸性高分子物質で高められることを見出した。

【0005】本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、薬物の皮膚透過性が高められた経皮吸収製剤を提供することを目的とし、塩基性薬物と塩基性高分子物質とを含む、塩基性薬物の経皮吸収製剤、および酸性薬物と酸性高分子物質とを含む、酸性薬物の経皮吸収製剤に関する。

【0006】塩基性薬物としては、例えば、モルヒネ、エチルモルヒネ、コデイン、テパイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ジヒドロモルヒノン、オキシモルフォン、メチルジヒドロモルフィノン、レボルファノール、ベチジン、アルファブプロジンもしくはアニレリジンまたはそれらの塩類のような麻薬性鎮痛剤、エプタゾシン、ブプレノルフェンもしくはブトルファノールまたはそれらの塩類のような非麻薬性鎮痛剤、ニカルジピンまたはその塩類のようなCa拮抗剤、クロニジンもしくはブラゾジンまたはそれらの塩類のような降圧剤、リドカインまたはテトラカインのような局所麻酔剤、フマル酸ケトチフェンのようなアレルギー疾患治療剤、エペリゾンまたはその塩類のような筋弛緩剤、メシル酸ベタヒスチンのようなメニエル症候群治療剤、クロルプロマジン

またはその塩類のようなトランキライザーあるいはジフェンヒドラミンまたはその塩類のような抗ヒスタミン剤が使用できる。

【0007】上記の塩基性薬物と併用される塩基性高分子物質としては、例えば、キトサンまたは部分脱アセチルキチンのようなキチン誘導体、ポリエチレンイミンのような塩基性ポリエチレン誘導体またはポリリジンのような塩基性アミノ酸重合体が挙げられ、これらは単独でまたは2種以上混合して使用できる。

10 【0008】塩基性薬物：塩基性高分子物質の配合比率は、一般に、重量を基準として、10：1～1：100、好ましくは5：1～1：10、特に好ましくは2：1～1：5である。

【0009】また、酸性薬物としては、例えば、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、エテンザミドまたはサザピンのような解熱性鎮痛剤、パンピタールまたはフェノバルピタールのようなバルピタール誘導体、ペニシリンGのようなペニシリン誘導体あるいはアセタゾラミドまたはフロセミドのような利尿剤が使用できる。

20 【0010】上記の酸性物質と併用できる酸性高分子としては、例えば、ポリアクリル酸またはその誘導体、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレートあるいはポリグルタミン酸のような酸性アミノ酸重合体、ペクチンのようなタンパク質が挙げられ、これらは単独でまたは2種以上混合して使用できる。

30 【0011】酸性薬物：酸性高分子物質の配合比率は、一般に、重量を基準として、10：1～1：100、好ましくは5：1～1：10、特に好ましくは2：1～1：5である。

【0012】経皮吸収製剤の剤形としては、例えば、液剤、パップ剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤またはテープ剤が挙げられるが、好ましい剤形は、薬物の正確な投与量を安定して得ることができる保形性を備えたゲル剤である。

40 【0013】製剤1g中の塩基性薬物または酸性薬物の配合量は、薬物の種類、剤形、患者の年齢、体重、病状などによって異なるが、一般に、1～500mg、好ましくは5～100mg、特に好ましくは10～50mgである。

【0014】本発明の経皮吸収製剤は、必要に応じて、さらに、慣用の製剤で使用される溶剤または基剤のような基礎剤、濃稠化剤、経皮吸収促進剤、例えば、テルペン類もしくは精油または、分子中に2～5個の炭素原子を含むアルコールと水とからなる経皮吸収促進助剤のような補助剤および／または安定剤、稀釈剤または芳香剤のような添加剤を含むことができる。

50 【0015】

【実施例】以下、本発明を実施例を用いて更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0016】実施例1

エタノール、メントールおよび水からなる溶剤に、塩酸モルヒネおよび表1に示される高分子物質を溶解して溶液としこれに少量の酢酸およびトリエチルアミンを添加して各溶液のpHを5～6に調整することによって、表1に示される組成を有する本発明試料1および比較試料\*

\*1～6をそれぞれ調製した。

【0017】ヘアレスラット腹部皮膚を摘出し、それを横型拡散セルに挟んだ。セルの真皮側部分に水2.5mlを入れ、そして、角質層側部分に、上記各試料2.5mlを入れた。セル全体を37℃に保ち、真皮側部分に移行した薬物量を経時的に測定した。その結果を表2に示す。

#### 【0018】

表1

	本発明試料		比較試料				
	1	1	2	3	4	5	6
塩酸モルヒネ	1	1	1	1	1	1	1
ポリエチレンイミン (塩基性)	3	0	0	0	0	0	0
ヒドロキシプロピルセルロース (中性)	0	0	3	0	0	0	0
ポリエチレンオキシド (中性)	0	0	0	3	0	0	0
ポリビニルピロリドン (中性)	0	0	0	0	3	0	0
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体 (酸性)	0	0	0	0	0	3	0
ポリアクリル酸 (酸性)	0	0	0	0	0	0	1
エタノール	40	40	40	40	40	40	40
メントール	5	5	5	5	5	5	5
水	51	54	51	51	51	51	53

表2

透過量 (mg/cm<sup>2</sup>)

時間 (時間)	本発明試料		比較試料				
	1	1	2	3	4	5	6
2	1.6	0.8	0.5	0.5	0.6	0.2	0.2
4	3.4	1.9	1.2	1.1	1.5	0.5	0.3
6	4.8	2.7	1.9	1.8	2.3	0.7	0.4
8	5.9	3.3	2.4	2.4	3.0	0.9	0.5

これらの結果から、塩酸モルヒネの皮膚透過量は、塩基性高分子物質であるポリエチレンイミンを共存させた本発明試料1では、高分子物質を共存させなかった比較試料1よりも著しく増加するが、中性高分子物質のヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシドもしくはポリビニルピロリドンまたは酸性高分子物質であるメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体もしくはポリアクリル酸をそれぞれ用いた比較試料2～4および5～6ではかえって低下することがわかる。

#### 【0019】実施例2

表3に示す組成を有する本発明試料2および比較試料7～10を、実施例1と同様に調製した。

【0020】ヘアレスラット腹部皮膚を摘出し、それを横型拡散セルに挟んだ。セルの真皮側部分に水2.5mlを入れ、そして、角質層側部分に、上記各試料2.5mlを入れた。セル全体を37℃に保ち、真皮側部分に移行した薬物量を経時的に測定した。その結果を表4に示す。

#### 【0021】

表3

	本発明試料		比較試料		
	2	7	8	9	10
サリチル酸ナトリウム	1	1	1	1	1
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体 (酸性)	3	0	0	0	0
ポリエチレンオキシド (中性)	0	0	3	0	0
ポリビニルピロリドン (中性)	0	0	0	3	0

	(4)				
5					6
ポリエチレンイミン (塩基性)	0	0	0	0	3
エタノール	40	40	40	40	40
メントール	5	5	5	5	5
水	51	54	51	51	51

表4

透過量 (mg/cm<sup>2</sup>)

時間 (時間)	本発明試料		比較試料		
	2	7	8	9	10
2	1.2	1.1	0.7	0.9	0.2
4	2.7	2.5	1.3	1.8	0.4
6	4.1	3.4	1.7	2.5	0.5
8	5.2	4.0	2.1	3.0	0.5

これらの結果から、サリチル酸ナトリウムの皮膚透過量は、酸性高分子物質であるメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体を共存させた本発明試料2では、高分子物質を共存させなかった比較試料7よりも著しく増加するが、中性高分子物質のポリエチレンオキシドもしくはポリビニルピロリドンまたは塩基性高分子物質であるポリエチレンイミンをそれぞれ用いた比較試料8～9および10ではかえって低下することがわかる。

## 【0022】実施例3

\*表5に示す組成を有する本発明試料3および4ならびに比較試料11～15を、実施例1と同様に調製した。

【0023】ヘアレスラット腹部皮膚を摘出し、それを模型拡散セルに挟んだ。セルの真皮側部分に水2.5mlを入れ、そして、角質層側部分に、上記各試料0.2mlを入れた。セル全体を37℃に保ち、真皮側部分に移行した薬物量を経時的に測定した。その結果を表6に示す。

## \* 【0024】

表5

	本発明試料		比較試料				
	3	4	11	12	13	14	15
塩酸モルヒネ	1	1	1	1	1	1	1
キトサン (塩基性)	1	0	0	0	0	0	0
ポリエチレンイミン (塩基性)	0	3	0	0	0	0	0
ヒドロキシプロピルセルロース (中性)	0	0	0	3	0	0	0
ポリエチレンオキシド (中性)	0	0	0	0	3	0	0
ポリアクリル酸 (酸性)	0	0	0	0	0	1	0
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体 (酸性)	0	0	0	0	0	0	3
エタノール	40	40	40	40	40	40	40
メントール	5	5	5	5	5	5	5
水	53	51	54	51	51	53	51

表6

透過量 (mg/cm<sup>2</sup>)

時間 (時間)	本発明試料		比較試料				
	3	4	11	12	13	14	15
2	0.8	0.5	0.4	0.3	0.3	0.1	0.0
4	1.4	1.1	0.8	0.7	0.7	0.2	0.1
6	1.8	1.6	1.1	1.0	1.0	0.3	0.1
8	1.9	1.8	1.3	1.2	1.2	0.4	0.1

これらの結果から、塩酸モルヒネの皮膚透過量は、塩基性高分子物質であるキトサンまたはポリエチレンイミンを共存させた本発明試料3および4では、高分子物質を共存させなかった比較試料11よりも著しく増加するが、中性高分子物質のヒドロキシプロピルセルロースもしくはポリエチレンオキシドまたは酸性高分子物質であ

るポリアクリル酸もしくはメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体をそれぞれ用いた比較試料12～13および14～15ではかえって低下することがわかる。

## 【0025】

【発明の効果】以上述べた説明から明らかなように、本発明によれば、塩基性薬物および酸性薬物のそれぞれに

ついて、薬物の皮膚透過性が高められた経皮吸収製剤が提供される。